

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. April 2004 (08.04.2004)

PCT

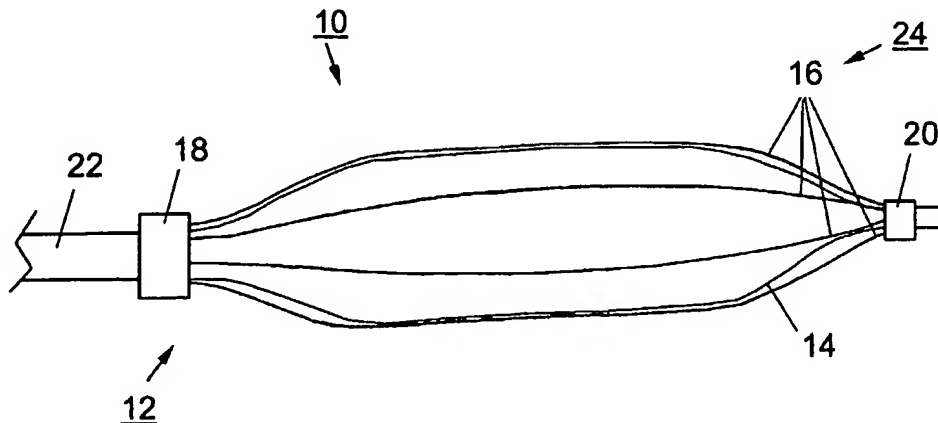
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/028610 A2

- | | |
|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61M 25/00 | (71) Anmelder und |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010480 | (72) Erfinder (nur für US): SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, 13465 Berlin (DE). |
| (22) Internationales Anmeldedatum:
19. September 2003 (19.09.2003) | (72) Erfinder; und |
| (25) Einreichungssprache: Deutsch | (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHELLER, Bruno [DE/DE]; Nauwieserstrasse 39, 66111 Saarbrücken (DE).
SCHEURER, Hartmut, P. [DE/DE]; Gabriel-von-Seidl-Strasse 47b, 82031 Grünwald (DE). |
| (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch | (74) Anwälte: HOFSTETTER, Alfons usw.; Balanstrasse 57, 81541 München (DE). |
| (30) Angaben zur Priorität:
102 44 847.7 20. September 2002 (20.09.2002) DE | (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAVARIA MEDIZIN TECHNOLOGIE GMBH [DE/DE]; Argelsrieder Feld 8, 82234 Oberpfaffenhofen (DE). | |

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEDICAL DEVICE FOR DISPENSING MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE VORRICHTUNG ZUR ARZNEIMITTELABGABE



(57) Abstract: The invention relates to a medical device for dispensing medicaments for selective treatment of specific diseased tissue sections or organ parts. According to the invention, lipophilic substantially water-insoluble medicaments binding to various tissue components with immediate release of active substances upon contact with the tissue adhere to the surface of devices which at least temporarily enter into contact with the diseased tissue under pressure, and at least one balloon catheter (14) is provided as an active substance carrier. The balloon catheter (14) comprises at least one device (24) for slitting stenoses at least in the region of the diseased tissue section or organ parts, said device protruding from or being arranged on the surface of the balloon (24). The invention also relates to a method for the production of a medical device for dispensing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe für die selektive Therapie bestimmter erkrankter Gewebeabschnitte oder Organteile, wobei an der Oberfläche von zumindest kurzzeitig das erkrankte Gewebe unter Druck kontaktierenden Vorrichtungen lipophile, weitgehend wasserunlöslichen, an beliebige Gewebebestandteile bindende Arzneistoffe mit nach Gewebekontakt sofortiger Wirkstofffreigabe haften und als Wirkstoffträger mindestens ein Ballonkatheter (12) vorgesehen ist, wobei der Ballonkatheter (12) mindestens eine aus mindestens einem Ballon (14) herausragende oder auf der Oberfläche des Ballons (14)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/028610 A2



KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

5

Beschreibung

Medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe

- 10 Die Erfindung betrifft eine medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe für die selektive Therapie bestimmter Gewebeabschnitte oder Organteile und ein Verfahren zur Herstellung derartiger arzneimittelbeschichteter Geräte.

- Zahlreiche Erkrankungen betreffen nicht den gesamten Organismus gleichzeitig
15 sondern sind auf bestimmte Gewebearten, häufig auch auf sehr begrenzte einzelne Gewebebezirke oder Organteile beschränkt. Beispiele dafür finden sich unter den Tumor-, Gelenk- und Gefäßerkrankungen.

- Die Pharmakotherapie auch dieser Erkrankungen erfolgt im allgemeinen durch
20 orale oder intravenöse Gabe von Arzneimittelstoffen, die sich im ganzen Körper verteilen und in vielen Fällen gerade bei schweren Erkrankungen unerwünschte Wirkungen in gesunden Geweben und Organen verursachen, die die therapeutische Anwendung begrenzen. Eine selektive Therapie der erkrankten Gewebe wurde mittels spezifisch an erkranktes Gewebe bindende Arzneistoffe
25 (z. B. Antikörper) unter Beibehaltung des Applikationsweges oder durch selektive Verabreichung, z. B. durch direkte Injektion in das erkrankte Gewebe oder durch Zufuhr über Katheter zu den das erkrankte Gewebe versorgenden Blutgefäßen, erreicht. Im Falle der selektiven Verabreichung entstehen durch die meist kurze Wirkdauer der Arzneistoffe und die invasiven
30 Verabreichungswege Probleme, da sich eine beliebig wiederholte Gabe verbietet. Bei selektiver Verabreichung über den das erkrankte Gewebe versorgenden Blutstrom ergibt sich das zusätzliche Problem ungenügender

Extraktion der Arzneistoffe bei der raschen Passage des Blutes oder der Wirkstofflösung durch die Blutgefäße.

Diesen Problemen wurde bisher durch unterschiedliche pharmazeutische
5 Präparate mit verzögerter Wirkstofffreigabe, arzneimittelfreisetzende Implantate
oder für längere Zeit funktionsfähige selektive Zugangswege wie implantierte
Katheter etc. begegnet.

Es ist bereits bekannt, die Oberfläche von in den Körper eingebrachten
10 medizinischen Geräten, insbesondere Kathetern, mit Mitteln zur Verbesserung
der Gleitfähigkeit oder zur Verhinderung der Blutgerinnung, jedoch ohne
therapeutische Wirkung, zu beschichten.

Darüber hinaus werden Katheter mit speziellen Vorrichtungen versehen, um
15 Arzneimittel in die Arterienwand zu injizieren, beispielsweise mittels Nadeln
oder hohem Injektionsdruck über eine an der Gefäßwand anliegende
Perforation der Katheterwand.

Andere Prinzipien beruhen darauf, die Kontaktzeit zwischen Arterienwand und
20 einer über den Katheter applizierten Wirkstoffzubereitung zu verlängern, indem
entweder der Blutstrom für einen entsprechenden Zeitraum unterbunden wird,
z. B. Doppelballonkatheter mit zwischen den Ballons befindlicher mit der
Arzneistofflösung gefüllter Kammer oder Hohlräumen zwischen der z. B. mit
Wülsten versehenen Ballonaußenwand, wobei der Blutstrom durch einen den
25 Ballon passierenden Kanal in begrenztem Maße aufrechterhalten werden kann.

Gemäß der US 5 102 402 werden Arzneistoffe in Form von Mikrokapseln zur
verzögerten Wirkstofffreigabe lose in vorgeformten Vertiefungen von
Ballonkathetern untergebracht. Nach Expansion des Ballons sollen die
30 Mikrokapseln in die Gefäßwand gedrückt werden, dort verbleiben und den oder
die Wirkstoffe langsam freisetzen. Zahlreiche Autoren schlagen auch vor,
Arzneistoffe in Hydrogel eingebettet auf Ballonkatheter aufzubringen, wobei die

Funktion des Hydrogels als Haftmittel, zur Verbesserung der Gleitfähigkeit oder Verzögerung der Freisetzung der Arzneistoffe offen bleibt.

Nachteil der genannten Produkte ist in jedem Falle der komplexe Aufbau mit
5 entsprechenden Problemen bei Herstellung, Qualitätskontrolle und Kosten
sowie zusätzlichen, Arzt und Patient belastenden Arbeitsschritten bei der
Anwendung. Ein Teil der genannten Methoden führt zu einer über die
beabsichtigte Gefäßerweiterung hinausgehenden gänzlich unerwünschten
Gefäßverletzung. Andererseits hat jede zur Verlängerung der Kontaktzeit
10 vorgesehene Maßnahme eine zusätzliche Minderversorgung der
nachgeschalteten Gewebe im Blut und Sauerstoff zur Folge.

Der Vollständigkeit halber wird noch auf eine in der WO 01/24866
beschriebenen Vorrichtung zum Verhindern der Restenose verwiesen, die mit
15 einer von natürlichen Zellmembranen abgeleiteten lipiden Ceramide-Substanz
beschichtet sind. Diese Substanz wird aufgrund ihrer bei gebräuchlichen
Arzneistoffen nicht anzutreffenden Affinität zu den Zellwänden der Arterienwand
verwendet. In der Fachliteratur wird jedoch weiterhin die Auffassung vertreten,
dass eine Arzneimittelprophylaxe der Restenose eine Freisetzung der
20 erforderlichen Wirkstoffe über Tage erfordert.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung für eine auf
bestimmte Gewebebereiche oder Organteile begrenzte Arzneimittelabgabe
bereitzustellen, die ohne schädigenden Einfluss auf gesundes Gewebe eine
25 starke therapeutische Wirkung ausübt, den Patienten nur wenig belastet und
mit geringem Aufwand angewendet und hergestellt werden kann.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit einer gemäß den Merkmalen der
Ansprüche 1 und 22 ausgebildeten bzw. hergestellten Vorrichtung gelöst. Aus
30 den Unteransprüchen ergeben sich weitere Merkmale und vorteilhafte
Weiterbildungen der Erfindung.

Durch die Erfindung werden in einem einfachen Herstellungsverfahren verbesserte arzneistofftragende Ballonkatheter oder ähnliche medizinische Vorrichtungen bereitgestellt, die vielseitig anwendbar sind und eine sofortige Wirkstofffreigabe ermöglichen. Überraschend und entgegen der Lehrmeinung ist keine andauernde Wirkstofffreisetzung aus einer inerten Matrix (Polymer, Hydrogel, Mikrokapseln etc.) oder speziellen chemischen oder physikalischen Zuständen der Wirkstoffe erforderlich oder nützlich. Daher werden auch keine aufwendigen Techniken zur Produktion oder Kontrolle von Depotformulierungen benötigt. In vielen Fällen behindern Gefäßverengungen das Einbringen des Ballons in den Bereich des zu behandelnden Gewebeabschnitts. Auch die erkrankten Gewebeabschnitte oder Organteile weisen oftmals krankhafte Verengungen auf. Um die Platzierung des oder der arzneistofftragenden Ballone innerhalb der entsprechenden Körperhöhlen im Bereich des zu therapierenden Gewebeabschnitts oder Organteils zu erleichtern wird erfindungsgemäß ein Ballonkatheter verwendet, der mindestens eine aus mindestens einem Ballon herausragende oder auf der Oberfläche des Ballons aufsitzende Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen zumindest im Bereich der erkrankten Gewebeabschnitte oder Organteile aufweist. Die Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen kann dabei aus mindestens einer drahtartigen Vorrichtung bestehen, wobei die drahtartige Vorrichtung parallel zur Längsachse des Ballons angeordnet ist. Insbesondere ist die Vorrichtung aus mindestens zwei drahtartigen Vorrichtungen und bildet eine gitterartige Konstruktion bildet, wobei die Längsachse der gitterartigen Konstruktion wiederum parallel oder achsparallel zur Längsachse des Ballons angeordnet ist. Es ist aber auch möglich, dass die Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen aus mindestens einer klingenartigen Vorrichtung oder aus mindestens einem aus dem Ballon herausragenden oder auf der Oberfläche des Ballons aufsitzenden Vorsprung besteht. Als Materialien für die Herstellung der klingenartige Vorrichtung eignen sich Metalle, Metall-Legierungen, Kunststoffe oder Kombinationen davon. Insbesondere können auch sogenannte Formgedächtnislegierungen Verwendung finden. Durch die Ausbildung einer Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen können vorteilhafterweise zum

Beispiel kalzifizierte Gefäßverengungen oder In-Stent-Restenosen geschlitzt werden, wodurch die Elastizität der so behandelten Gewebeabschnitte deutlich erhöht wird und zudem die Zugänglichkeit für die Arzneistoffe verbessert wird.

- 5 Die Beschichtung von auf Kathetern befindlichen Ballonen mit Arzneistoffen gemäß der vorliegenden Erfindung ist insofern von besonderem Nutzen als nach dem Erweitern von Blutgefäßen oder anderen Hohlräumen im Körper mit den Ballonen häufig der Bedarf an therapeutischen Maßnahmen besteht, um eine Verengung oder einen Verschluss des mit dem Ballon unter Druck
10 geschaffenen Lumens zu verhindern, Tumorwachstum zu begrenzen oder Heilungsprozesse einschließlich der Bildung von Kollateralkreisläufen zu fördern. Dies kann durch Arzneistoffe erreicht werden, die ihre Wirkung in unmittelbarer Nähe der Ballonoberfläche entfalten. Die Arzneistoffe haften auf dem Weg zum Ziel – meist durch intensiv durchblutete Arterien – bis zur
15 Entfaltung des Ballons fest auf diesem, werden dann während der kurzen, oft nur Sekunden andauernden Kontaktzeit des entfalteten Ballons an das Gewebe in wirksamer Dosis abgegeben und von diesem in einer Weise aufgenommen, die das Abspülen durch den nach Deflation des Ballons sofort wieder einsetzenden Blutstrom vermeidet.

20

- Zur Beschichtung können erfindungsgemäß zusätzlich Drähte wie sie zur Führung von Kathetern verwendet werden, Nadeln und Katheter bzw. Teile von Kathetern, die zumindest für kurze Zeit mit Druck gegen erkranktes Gewebe gepresst werden, vorgesehen. Bevorzugte Kathetermaterialien sind Polyamide,
25 Polyamid-Gemische und Copolymere, Polyethylenterephthalat, Polyethylin und Copolymere, Polyurethan, Naturkautschuk und dessen Derivate. Die Länge und der Durchmesser der für die Pharmakotherapie vorgesehenen Bereiche der Katheter bzw. Ballone ist für die Anwendung nicht von entscheidender Bedeutung, da die Dosierung in μg Wirkstoff/ mm^2 Oberfläche berechnet wird.
30 Beispielsweise sind für die Koronardilatationen Ballone im Bereich von 2 – 4 mm Durchmesser und von 1,0 – 4,0 cm Länge gebräuchlich. Für andere Gefäße können auch Ballone bis zu > 20 mm Durchmesser und Längen bis zu

> 10 cm eingesetzt werden. Die zu beschichtenden Oberflächen können glatt (d. h. ohne besondere Struktur zur Aufnahme der Wirkstoffe), aufgeraut oder in beliebiger Weise mit Strukturen versehen sein, wobei spezielle Oberflächenstrukturen nicht Voraussetzung für die Haftung der Wirkstoffe sind, 5 die Haftung aber auch nicht behindern. Die Haftung der Wirkstoffe auf den Ballonoberflächen wird ausschließlich durch die Wahl geeigneter Lösungsmittel und ggf. die Haftung beeinflussende Zusatzstoffe bewirkt. Sie ist selbst auf äußerlich vollständig glatten Ballonoberflächen überraschend fest.

- 10 Alle Oberflächen können zusätzlich mit Substanzen beschichtet worden sein oder werden, die die Gleitfähigkeit der Produkte verbessern, die Gerinnung von Blut an der Oberfläche verhindern oder sonstige Eigenschaften der Medizinprodukte verbessern, ohne dass die zur Beschichtung benutzten Materialien an die Umgebung abgegeben werden müssen und ohne dass die 15 Beschichten die Abgabe der Wirkstoffe zur Behandlung der Zielgewebe und damit die Wirksamkeit wesentlich einschränkt.

Ballonkatheter werden aus sehr dünnen Kunststoffschläuchen durch Aufweitung eines Segments von 1 bis ca. 10 cm Länge geformt. Die 20 aufgeweitete, sehr dünnwandige Ballonmembran wird anschließend in mehrere längs zur Katheterachse angeordnete Falten gelegt und fest um die Katheterachse gewickelt, so dass der aufgeweitete Bereich im gefalteten Zustand einen nur minimal größeren Durchmesser aufweist als der übrige Katheter. Die enge Faltung der Ballonhülle ist Voraussetzung für die 25 problemlose Passage des Ballonkatheters durch Einführungsschleusen, Führungskatheter und z. B. stark verengte Abschnitte von Blutgefäßen.

Die Ballone von Kathetern können in gefaltetem und entfaltetem Zustand beschichtet werden, wobei in jedem Fall eine intakte, ausreichend gleichmäßige 30 Beschichtung der Oberfläche erzielt wird und die Wirkstoffe auch während des Einfaltens eines im entfaltenen Zustand beschichteten Ballonkatheters ausreichend fest an dessen Oberfläche haften.

Die Herstellung eines in entfaltetem Zustand beschichteten Ballons erfolgt ohne Beeinträchtigung der Beschichtung beispielsweise durch die Verwendung von Ballonhüllen mit vorgeformten Falten und Biegungen, deren Struktur im Material
5 durch das Aufdehnen nicht verloren geht und die nach Ablassen des Druckes aus dem Ballon bewirken, dass sich die Ballonhülle wieder regelrecht wenigstens lose einfaltet, ohne dass es einer äußeren Kraft als primäre Ursache bedarf. Erst danach werden die vorgeformten Falten von außen oder durch Vakuum zusammengepresst. In keinem Falle sind Falten zum Festhalten
10 des Wirkstoffs erforderlich. Weiterhin kann die Einfaltung durch geringe mechanische Kräfte mittels sehr glatter Materialien bewirkt werden, wobei die Werkzeuge auch beispielsweise mit schlüpfrigen biokompatiblen Flüssigkeiten benetzt sein können, in denen sich die Wirkstoffe nicht oder jedenfalls nicht gut lösen.

15
Gemäß einer weiteren Erfindungsvariante werden die Ballone fertig gefalteter Ballonkatheter durch Tauchen in niedrig viskose Wirkstofflösungen beschichtet. Dabei dringen Lösungsmittel und Wirkstoff zwischen die extrem engen Falten und bilden dort einen überraschend gleichmäßigen und in der Dosis
20 reproduzierbaren Belag, der durch keinen weiteren Arbeitsschritt beschädigt wird. Die außen anhaftende Lösung bzw. der nach Trocknen des Lösungsmittels außen anhaftende Belag kann dort belassen oder in einem weiteren Arbeitsschritt entfernt werden, so dass nur der von den Falten des Ballons verdeckte Wirkstoff erhalten bleibt.

25
Nach der Beschichtung kann bei gefaltetem Ballon ein Stent auf den Ballonkatheter geschoben und auf diesem festgepresst werden. Danach ist nur noch die Sterilisation, z. B. mittels Ethylenoxid, erforderlich.

30 Der so gestaltete Arbeitsgang ist außerordentlich einfach, wenig störanfällig und auch mit mechanisch, chemisch und physikalisch empfindlichen Beschichtungsmaterialien durchzuführen. Es hat sich gezeigt, dass die

Beschichtung nach diesem Verfahren zu keiner unerwünschten Lockerung oder Verklebung der Faltung führt und dass der derart aufgetragene Wirkstoff fest genug haftet, um auf dem Weg durch das Blut nicht abgetragen zu werden, andererseits bei Inflation des Ballons im Zielgewebe den Wirkstoff weitgehend
5 freigibt.

Als Arzneistoffe kommen stark lipophile, weitgehend wasserunlösliche an beliebige Gewebebestandteile bindende stark wirksame Arzneistoffe in Frage. Als lipophil werden Arzneistoffe bezeichnet, deren Verteilungskoeffizient
10 Butanol: wässriger Puffer pH 7 \geq 0.5, bevorzugt \geq 1 und besonders bevorzugt \geq 5 bzw. Octanol: wässriger Puffer pH 7 \geq 1, bevorzugt \geq 10, besonders bevorzugt $>$ 50 ist. Alternativ oder zusätzlich sollen die Arzneistoffe zu $>$ 10 %, bevorzugt zu $>$ 50 %, besonders bevorzugt zu $>$ 80 % reversibel und/oder irreversibel an Zellbestandteile binden. Bevorzugt sind Substanzen zur
15 Hemmung der Zellproliferation oder auch entzündlicher Prozesse oder Antioxidantien wie Paclitaxel und andere Taxane, Rapamycin und verwandte Substanzen, Tacrolimus und verwandte Substanzen, Corticoide, Sexualhormone (Östrogen, Estradiol, Antiandrogene) und verwandte Substanzen, Statine, Epoprostenol, Prostaglandin, Prostacyclin,
20 Angiogeneseinduktoren etc..

Die Substanzen liegen bevorzugt als trockene Festsubstanz oder als Öl auf den Oberflächen der unterschiedlichen Medizinprodukte vor. Bevorzugt sind Partikel geringster Größe (in der Mehrzahl $>$ 5 μ m, bevorzugt $>$ 1 μ m, besonders
25 bevorzugt $>$ 0.1 μ m), besonders bevorzugt sind amorphe, nicht kristalline Strukturen feinsten Partikelgröße, die bei Kontakt mit Gewebe wegen ihrer großen Oberfläche trotz grundsätzlich geringer Wasserlöslichkeit der Arzneistoffe rasch in Lösung gehen und nicht als Mikrokapseln fungieren, d. h. sich spontan und schnell lösen. Dabei ist es ausreichend, dass eine wirksame
30 Dosis in Form kleinster oder amorpher Partikel vorliegt; größere Partikel tragen zwar zur Wirkstoffkonzentration im Gewebe kaum bei, stören aber auch nicht. Die Dosierung richtet sich nach der erwünschten Wirkung und der Wirksamkeit

des verwendeten Arzneistoffes. Sie kann bis zu $5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ erreichen, wobei dies keine Obergrenze darstellt. Geringere Dosierungen sind leichter zu realisieren.

- Eine gute Haftung an den Oberflächen der Katheter, Nadeln oder Drähte bei
- 5 Verbesserung der Aufnahme in die Gewebe wird durch Einbetten von stark lipophilen, schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen in eine leicht wasserlösliche Matrixsubstanz erreicht. Als Matrixsubstanz sind niedermolekulare (Molekulargewicht $< 5000 \text{ D}$, bevorzugt $< 2000 \text{ D}$) hydrophile Substanzen wie in vivo verwendete Kontrastmittel und Farbstoffe für unterschiedliche
- 10 diagnostische Verfahren in der Medizin, Zucker und verwandte Substanzen wie Zuckeralkohole, niedermolekulare Polyethylenglycole, biokompatible organische und anorganische Salze wie z. B. Benzoate, Salze und andere Derivate der Salicylsäure etc. geeignet. Als Kontrastmittel sei auf die jodierten Röntgenkontrastmittel und die paramagnetischen Chelate verwiesen, Beispiele
- 15 für Farbstoffe sind Indocyaningrün, Fluorescein und Methyleneblau. Hilfsstoffe können auch zur Verbesserung der Lagerfähigkeit der Produkte dienen, spezielle ergänzende pharmakologische Wirkungen verursachen oder der Qualitätskontrolle dienen.
- 20 In einer weiteren Ausführung können die pharmazeutischen Wirkstoffe an Partikel adsorbiert oder mit niedermolekularer Matrix auf die Oberflächen geeigneter Medizinprodukte aufgebracht werden. Als Partikel sind wiederum als biokompatibel bekannte Diagnostika wie Ferrite und diverse Kontrastmittel für die Sonographie geeignet.
- 25 Hilfsstoffe aller Art können in geringerer oder höherer Dosis als die Wirkstoffe eingesetzt werden.

- Die Beschichtung der Medizinprodukte erfolgt mittels Lösungen, Suspensionen
- 30 oder Emulsionen der genannten Arzneistoffe und Hilfsstoffe. Geeignete Lösungs-, Suspendier- oder Emulsionsmedien sind beispielsweise Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat, Diethylether, Aceton, Dimethylsulfoxid,

Dimethylformamid, Glycerin, Wasser oder Mischungen derselben. Die Auswahl der Lösungsmittel folgt entsprechend der Löslichkeit der Wirkstoffe und Zusatzstoffe sowie der Benetzung der zu beschichtenden Oberflächen und der Wirkung auf die Struktur der nach Verdampfen der Lösungsmittel zurückbleibenden Beschichtung und Partikel, deren Haftung auf der Oberfläche und die Wirkstoffübertragung in das Gewebe während sehr kurzer Kontaktzeiten.

Die Auftragung kann beispielsweise durch Tauchen, Bestreichen, Auftragen mittels Volumenmesseinrichtungen oder Besprühen jeweils bei unterschiedlichen Temperaturen und ggf. Dampfsättigungen der Lösungsmittel in der Atmosphäre geschehen. Der Vorgang kann mehrfach, ggf. auch unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Hilfsstoffe, wiederholt werden.

Die Ballone fertig gefalteter Ballonkatheter lassen sich durch Tauchen in wirkstoffhaltige Lösungen oder andere Maßnahmen erstaunlich gleichmäßig, reproduzierbar, in der Dosis steuerbar und ohne Beeinträchtigung der Funktion der Katheter beschichten. Bei wiederholtem Tauchen in ungesättigten Wirkstofflösungen kommt es wider Erwarten nicht zu einer vollständigen Ablösung des vorher aufgetragenen Wirkstoffs sondern zu einer reproduzierbaren Erhöhung des Wirkstoffgehaltes der Ballone.

Überschüssige Lösung bzw. überschüssige, außen lose anhaftende Substanzen aus der Beschichtungslösung können mit einfachen Methoden entfernt werden, ohne dass es zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit der Beschichtung kommt.

Die erfindungsgemäß ausgebildeten und hergestellten medizinischen Vorrichtungen unterschiedlicher Art kommen kurzzeitig, d. h. für Sekunden, Minuten oder wenige Stunden mit dem Gewebe in Kontakt. In einigen Fällen ist es erwünscht, das Gewebe in unmittelbarer Nähe des Medizinproduktes pharmakologisch zu behandeln, zum Beispiel an überschießendem Wachstum

als Reaktion auf eine Verletzung zu hindern oder Tumorwachstum zu reduzieren oder die Einsprossung von Blutgefäßen zu fördern oder Entzündungsreaktionen zu vermindern. In all diesen Fällen kann mit dem oben beschriebenen Verfahren eine hohe lokale Arzneistoffkonzentration für
5 erstaunlich lange Zeit erzielt werden. Ein wesentlicher Vorteil ist die außerordentliche Vielfalt der Einsatzmöglichkeiten der beschriebenen Produkte und Verfahren.

Eine bevorzugte Anwendung ist die Verminderung der durch die Gefäßdilatation
10 mittels Ballonkathetern induzierte Hyperproliferation der Gefäßwände. Diese ist im Bereich gegebenenfalls implantierter Gefäßstützen (Stents) auch durch Beschichtung der Stents mit Arzneistoffen zu erzielen, allerdings nur im unmittelbar durch den Stent bedeckten Gefäßbereich. Die beschichteten Ballonkatheter behandeln darüber hinaus die behandlungsbedürftigen Bereiche
15 kurz vor und kurz hinter dem Stent, sie können ohne erneute Stentimplantation den Bereich innerhalb bereits vorhandener Stents behandeln oder Gefäße, in die kein Stent implantiert werden soll oder kann. Vorteilhaft gegenüber den über einen langen Zeitraum Arzneistoff freisetzenden Stents ist die bessere Einheilung bei gleichzeitig guter Hemmung der Hyperproliferation und das
20 geringere Thromboserisiko.

Nachfolgend werden mehrere Ausführungsformen der Erfindung am Beispiel der Beschichtung von Ballonkathetern sowie in Bezug auf die Haftung der Beschichtung im Blut, die Restenosehemmung und den Wirkstoffgehalt der
25 Katheter beschrieben.

Beispiel 1:

Beschichten eines expandierten Ballonkatheters mit Paclitaxel in Ethylacetat

30

Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/München, Deutschland, mit der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden nach maximaler

Expansion für 1 min. über die gesamte Ballonlänge in Ethylacetat, 18.8 mg Paclitaxel/ml, + 1 % pharmazeutisches Olivenöl, getaucht, getrocknet: Paclitaxelgehalt 39 µg (nach Extraktion mit Ethanol, HPLC).

5

Beispiels 2:

Beschichten eines gefalteten Ballonkatheters mit Paclitaxel in Ethylacetat

Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/München, Deutschland, mit der
10 Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden im gefalteten Zustand für 1 min. über die gesamte Ballonlänge in Ethylacetat, 18.8 mg Paclitaxel/ml, + 1 % pharmazeutisches Olivenöl, getaucht, getrocknet: Paclitaxelgehalt 69 µg

15

Beispiel 3:

Beschichten eines gefalteten Ballonkatheters mit Paclitaxel in Ethylacetat

- a) Ballonkatheter der Fa. BMT, Oberpfaffenhofen/München, Deutschland, mit
20 der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden im gefalteten Zustand für 1 min. über die gesamte Ballonlänge in Ethylacetat, 16.6 mg Paclitaxel/ml, getaucht, 4 h getrocknet: Paclitaxelgehalt 54 µg
- b) Ebenso, jedoch noch 2 mal 5 sec. mit 1 h Trocknungszeit nach jeden
25 Tauchvorgang in Lösung A (= 3.33 ml Ethylacetat + 100.0 mg Paclitaxel) getaucht: Paclitaxelgehalt 126 µg
- c) Ebenso, jedoch noch 4 mal 5 sec. mit 1 h Trocknungszeit nach jedem
30 Tauchvorgang in die gleiche Lösung getaucht: Paclitaxelgehalt 158 µg

Beispiel 4:**Beschichten eines Ballonkatheters mit Paclitaxel in Aceton**

- 350 mg Paclitaxel in 9.0 ml Aceton lösen; Ballonkatheter der Fa. BMT,
5 Oberpfaffenhofen/München, Deutschland, mit der Bezeichnung Joker Lite, Ballongröße 2.5 mm x 20 mm, werden im maximal expandierten Zustand für 1 min. über die gesamte Ballonlänge getaucht, entnommen, das Lösungsmittel wird bei Raumtemperatur 12 h getrocknet. Danach wird der Ballon deflatiert und mit PTFE-beschichtetem Werkzeug in üblicher Weise eingefaltet. Optional kann
10 ein Stent geeigneter Größe auf den Ballon gecrimpt werden:
29 µg Paclitaxel auf dem Ballon.

Beispiel 5:**15 Beschichten eines Ballonkatheters mit Paclitaxel in Aceton**

- a) Tauchen gefaltete Ballonkatheter der Fa. BMT mit der Bezeichnung Allegro, Ballongröße 2.5 x 20 mm in ein Gemisch von 0.15 ml Ethanol + 4.5 µl
20 Ultravist 300 (Röntgenkontrastmittel der Schering AG, Berlin, Deutschland) + 1.35 ml Aceton + 0.8 mg Sudanrot + 30.0 mg Paclitaxel:
Die gefalteten Ballonabschnitte der Katheter werden 5 x getaucht, das 1. Mal für 1 Minute, dann 3 h Trocknungszeit, danach 4 mal für je 5 sec. im Abstand von 1 h; danach wurde ein Stent aufgecrimpt und der Katheter mit Stent in üblicher Weise mit Ethylenoxid sterilisiert:
25 Paclitaxelgehalt 172 µg, keine mittels HPLC detektierbaren Zersetzungsprodukte des Wirkstoffs
b) Statt Ultravist 300 wird eine gesättigte wässrige Mannit-Lösung zugesetzt.
c) Statt Ultravist 300 wird eine gesättigte wässrige Natrium-Salicylat-Lösung, pH 7.5, zugesetzt.
30 d) Der fertigen Lösung nach (5a) werden 5 mg Acethylsalicylsäure zugesetzt.
e) Der fertigen Lösung nach (5a) werden 5 mg Glycerin zugesetzt.

Beispiel 6:**Haftung des Wirkstoffs in Blut**

- 5 Es wurden 12 Ballonkatheter der Fa. BMT mit der Bezeichnung Allegro, Ballongröße 2.5 x 20 mm, verwendet. Je 6 Stück der gefalteten Ballonabschnitte der Katheter wurden entweder in [0.15 ml Ethanol + 4.5 µl Ultravist 300 + 1.35 ml Aceton + 0.8 mg Sudanrot + 30.0 mg Paclitaxel] oder in [1.5 ml Ethylacetat + 0.8 mg Sudanrot + 31.0 mg Paclitaxel] 5 x getaucht, das 1.
- 10 Mal für 1 Minute, dann 3 h Trocknungszeit, danach 4 mal für je 5 sec. im Abstand von 1 h; danach wurden je 3 gefaltete Ballone jeder Serie in 50 ml Humanblut 5 min. bei 37 °C leicht bewegt und dann zur Analyse des Paclitaxel-Gehaltes entnommen:
- Verminderung der Mittelwerte (n=3 je Beschichtungsmethode) durch 5 Minuten
- 15 Bewegung in Blut im Vergleich zu je 3 Kontrollkathetern, die nicht in Blut inkubiert wurden.

Aceton:	12 %
Ethylacetat:	10 %

20

Beispiel 7:**Untersuchung der Restenosehemmung nach Angioplastie und Stentimplantation an den Koronarien von Schweinen**

25

Gefaltete Ballonkatheter der Fa. BMT Typ Joker Lite, MBT 3.5 x 20 mm oder 3.0 x 20 mm wurden entweder in

Lösung A) 3.33 ml Ethylacetat (EA) + 100.0 mg Paclitaxel
oder in

- 30 Lösung B) 0.45 ml Ethanol + 100 µl Ultravist-370 + 4.5 ml Aceton (Ac) + 150.0 mg Paclitaxel

für 1 min. eingetaucht und bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet. Ein weiterer (niedrige Dosis = L) bzw. 4 weitere (hohe Dosis = H) Tauchvorgänge wurden jeweils nur für 5 Sekunden am nächsten Tag im Abstand von 1 h durchgeführt.

- 5 Wirkstoffgehalt nach 2 maligem Tauchen in Lösung (B) im Mittel 250 µg, bei 5 maligem Tauchen in Lösung (B) 500 µg, in Lösung (A) 400 µg.

Insgesamt 22 Schweinen wurde mittels der mit Paclitaxel beschichteten Katheter oder mittels unbeschichteter Katheter Stents in die linke Vorderwand- oder Seitenwand-Koronararterie implantiert, wobei die Gefäße zur Stimulation
10 der Restenose durch Gewebhyperplastie leicht überdehnt wurden. Nach 5 Wochen wurden die Tiere reangiographiert und das Maß der Gefäßverengung auf den Angiogrammen mit einem automatischen Computerprogramm gemessen.

Gruppe	Stenose (%)
Unbeschichtet	50.49
AcL	20.22
EAH	36.01
AcH	0.86
P	.004

15

Quantitative Koronarangiographie 5 Wochen nach Stentimplantation mit unbeschichteten Kathetern; Stenose = prozentuale Verminderung des Lumendurchmessers im Bereich des Stents im Vergleich zu dem Lumendurchmesser unmittelbar nach Stentimplantation Mittelwert und
20 statistische Signifikanz des Behandlungseffekts.

Beispiel 8:

Wirkstoffgehalt der Katheter nach Gefäßdilatation und Stentimplantation

25

Die Ballone aus Beispiel 8 wurden nach Stentimplantation und Entnahme aus den Tieren auf ca. 3 cm Länge von den Ballonkathetern abgetrennt und in 1.5 ml Ethanol überführt. Der Paclitaxelgehalt wurde mittels HPLC bestimmt. Alle verfügbaren beschichteten Ballone und eine Auswahl unbeschichteter Ballone

5 wurden untersucht.

Koronar,

10	3.0 x 20 mm, Beschichtung:	Ac hoch	38 ± 4 µg	(n=4)
		Ac niedrig	22 ± 5 µg	(n=2)
		EEE hoch	41	(n=1)
	3.5 x 20 mm, Beschichtung:	Ac hoch	37 ± 10 µg	(n=8)
		Ac niedrig	26 ± 6 µg	(n=8)
		EEE hoch	53 ± 9 µg	(n=9)

Unbeschichtet (unabhängig von Größe und Gefäßgebiet)

0.9 ± 1.0 µg (n=7)

15

Aus Beispiel 6 ergibt sich, dass maximal 10 % der Dosis verloren gehen bevor der Ballon expandiert wird und ca. 10 % der Dosis auf dem Ballon verbleiben.

20 Beispiel 9:

Probucol wird in einer Konzentration von 100 mg/ml in Aceton eingebracht; die Lösung wird wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben zum Beschichten der Ballonkatheter eingesetzt.

25

Beispiel 10:

Rapamycin wird in einer Konzentration von 10 mg/ml in Diethylether gelöst. Die Beschichtung der Ballonanteile der Katheter erfolgt wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben; die Ballone sollen nach der Entnahme aus der
30 Beschichtungslösung möglichst sofort horizontal ausgerichtet und ständig um ihre Längsachse gedreht werden.

Beispiel 11:

Epothilon B wird in einer Konzentration von 2 mg/ml in Ethylacetat gelöst; die Lösung wird wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben zum
5 Beschichten der Ballonkatheter eingesetzt.

Nachfolgend wird eine in der Figur schematisch dargestellte Ausführungsform der Erfindung am Beispiel einer konkreten Ausgestaltung der medizinischen Vorrichtung 10 dargestellt. Die Vorrichtung 10 besteht dabei aus einem
10 Ballonkatheter 12 mit einem Katheter 22 und einem Ballon 14 sowie eine aus dem Ballon 14 herausragende Vorrichtung 24 zur Schlitzung von Stenosen zumindest im Bereich der erkrankten Gewebsabschnitte oder Organteile aufweist. Die Vorrichtung 24 zur Schlitzung von Stenosen besteht dabei gemäß dem dargestellten Ausführungsbeispiel aus sechs drahtartigen Vorrichtungen
15 18, die eine gitterartige Konstruktion bilden. Die Längsachse der gitterartigen Konstruktion ist dabei achsparallel zur Längsachse des Ballons 14. Die gitterartige Konstruktion wird an ihren beiden Enden jeweils von einem ersten und zweiten Verbindungselement 18, 20 gehalten. Die Verbindungselemente 18, 20 halten dabei nicht nur die drahtartigen Vorrichtungen 18, sondern dienen
20 auch zur Befestigung der Gitterkonstruktion am Katheter 22. Weitere Ausführungsformen mit einer oder mehreren drahtartigen Vorrichtungen 16 sind denkbar.

Es ist aber auch möglich, dass die Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen aus
25 mindestens einer klingenartigen Vorrichtung oder aus mindestens einem aus dem Ballon herausragenden oder auf der Oberfläche des Ballons aufsitzenden Vorsprung besteht (nicht dargestellt).

Als Materialien für die Herstellung der klingenartige Vorrichtung 16 eignen sich
30 biokompatible Metalle wie zum Beispiel Edelstahl, Metall-Legierungen, Kunststoffe oder Kombinationen davon. Insbesondere können auch sogenannte Formgedächtnislegierungen wie zum Beispiel Nitinol Verwendung finden.

Patentansprüche

1. Medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe für die selektive
5 Therapie bestimmter erkrankter Gewebeabschnitte oder Organteile,
dadurch gekennzeichnet,
dass an der Oberfläche von zumindest kurzzeitig das erkrankte Gewebe
unter Druck kontaktierenden Vorrichtungen lipophile, weitgehend
wasserunlöslichen, an beliebige Gewebebestandteile bindende
10 Arzneistoffe mit nach Gewebekontakt sofortiger Wirkstofffreigabe haften,
wobei als Wirkstoffträger mindestens ein Ballonkatheter (12) vorgesehen
ist und der Ballonkatheter (12) mindestens eine aus mindestens einem
Ballon (14) herausragende oder auf der Oberfläche des Ballons (14)
aufsitzen-
15 de Vorrichtung (24) zur Schlitzung von Stenosen zumindest im
Bereich der erkrankten Gewebsabschnitte oder Organteile aufweist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung (24) zur Schlitzung von Stenosen aus mindestens
20 einer drahtartigen Vorrichtung (16) besteht, wobei die drahtartige
Vorrichtung (16) parallel zur Längsachse des Ballons (14) angeordnet ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass die Vorrichtung (24) aus mindestens zwei drahtartigen
Vorrichtungen (16) aufgebaut ist und eine gitterartige Konstruktion bildet,
wobei die Längsachse der gitterartigen Konstruktion parallel oder
achsparell zur Längsachse des Ballons (14) angeordnet ist.
- 30 4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3,
dadurch gekennzeichnet,

dass die drahtartige Vorrichtung aus Metall, aus einer Metall-Legierung oder aus Kunststoff besteht.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4,
5 dadurch gekennzeichnet,
dass die Metall-Legierung eine Formgedächtnislegierung ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass die Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen aus mindestens einer klingenartigen Vorrichtung besteht.
7. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass die Vorrichtung zur Schlitzung von Stenosen aus mindestens einem aus dem Ballon (14) herausragenden oder auf der Oberfläche des Ballons (14) aufsitzenden Vorsprung besteht.
8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7,
20 dadurch gekennzeichnet,
dass die klingenartige Vorrichtung oder der Vorsprung aus Metall, aus einer Metall-Legierung oder aus Kunststoff besteht.
9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche
25 dadurch gekennzeichnet,
dass der Ballonkatheter (12) in Verbindung mit Stents, Katheter und/oder Teile von diesen, Nadeln und Führungsdrähte sowie Stents vorgesehen sind.
- 30 10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,

dass für die Beschichtung mit Arzneistoff Ballone mit vorgeformten Längsfalten vorgesehen sind, deren Neigung zur Rückfaltung durch das Aufdehnen nicht verloren geht.

- 5 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Ballone aus sehr glattem Material bestehen, auf dem die
Arzneistoffe ausreichend gut halten, um den für die Einfaltung
notwendigen Kräften im Wesentlichen unbeschadet zu widerstehen.
- 10 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass in fertig gefaltetem Zustand durch Tauchen in einer niedrig
viskosen Wirkstofflösung beschichtete Ballone vorgesehen sind.
- 15 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass nur der von den Falten abgedeckte Bereich mit dem nach dem
Auftragen getrockneten Arzneistoff bedeckt ist.
- 20 14. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die lipophilen Arzneistoffe Substanzen zur Hemmung der
Zellproliferation oder entzündlicher Prozesse sind oder Antioxidation
sind.
- 25 15. Vorrichtung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Arzneistoffe Paclitaxel und andere Taxane, Rapamycin und
30 verwandte Substanzen, Tacrolimus und verwandte Substanzen,
Corticoide, Sexualhormone und verwandte Substanzen, Statine,
Epothilone, Probucol, Prostacycline oder Angiogeneseinduktoren sind.

16. Vorrichtung nach Anspruch 14 oder 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass die lipophilen Arzneistoffe als trockene Festsubstanz oder Öl auf
5 der Oberfläche des betreffenden Erzeugnisses vorliegen.
17. Vorrichtung nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,
dass die wirksame Dosis der Arzneistoffe amorphe Strukturen in einer
10 Partikelgröße zwischen $<0,1\ \mu\text{m}$ und $5\ \mu\text{m}$ umfassen, die wegen ihrer
großen Oberfläche trotz geringer Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe schnell
in Lösung gehen.
18. Vorrichtung nach Anspruch 1,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass die lipophilen Arzneistoffe zur Erzielung einer guten Haftwirkung an
der Oberfläche der Vorrichtung und zur Verbesserung der Aufnahme in
das Gewebe in eine leicht wasserlösliche Matrixsubstanz eingebettet
sind.
- 20 19. Vorrichtung nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Matrixsubstanz aus einem niedermolekularen hydrophilen Stoff
mit einem Molekulargewicht $<5000\ \text{D}$ besteht.
- 25 20. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die lipophilen Arzneistoffe an Partikel absorbiert oder mit
niedermolekularer Matrix auf die Oberfläche der Vorrichtung aufgebracht
30 sind.
21. Vorrichtung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,
dass die Oberflächen zusätzlich mit Substanzen zur Beeinflussung bestimmter Eigenschaften, wie der Gleitfähigkeit der Vorrichtung oder der Verringerung der Blutgerinnung, beschichtet sind.

5

22. Verfahren zur Herstellung der Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 21,
dadurch gekennzeichnet,
dass die lipophilen Arzneistoffe und die Hilfsstoffe in einem Lösungs-, Suspendier- oder Emulsionsmedium durch Tauchen, Streichen, Sprühen
10 oder mittels Volumenmesseinrichtung auf die Oberfläche der Vorrichtung aufgebracht, wobei überschüssige Medien und lose an der Oberfläche haftende Substanzen entfernt werden.

23. Verfahren nach Anspruch 22,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass der Beschichtungsvorgang bei reproduzierbarer Erhöhung des Wirkstoffgehalts mit gleichen oder verschiedenen Lösungs-, Suspendier- oder Emulsionsmedien und/oder Hilfsstoffen mehrfach durchgeführt wird.

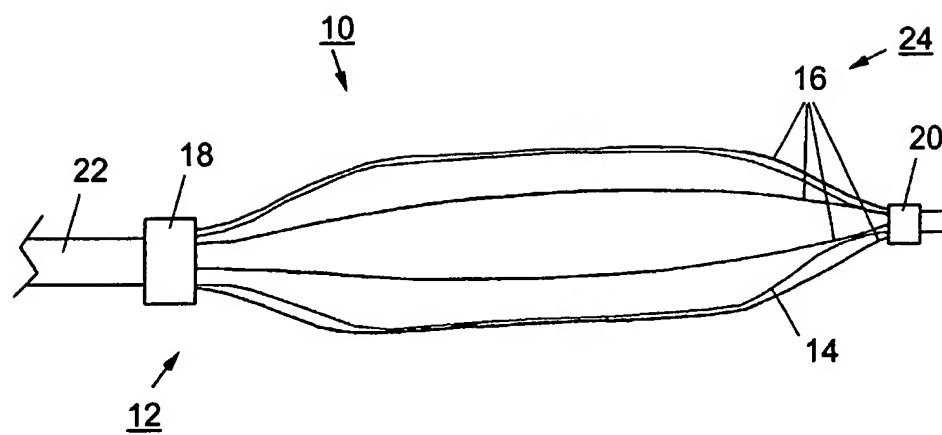
- 20 24. Verfahren nach Anspruch 23,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Lösungs-, Suspendier- und Emulsionsmedien Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat, Diethylether, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Glycerin, Wasser oder Mischungen derselben
25 eingesetzt werden.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 24,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Wirkstoffträger weitgehend anwendungsbereite gefaltete
30 Ballone vorgesehen sind, die vor oder nach der Sterilisation ohne oder mit aufgebrachtem Stent beschichtet werden.

26. Verfahren nach Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Ballone in entfaltetem Zustand mit den betreffenden lipophilen
Arzneistoffen beschichtet werden und das Falten der Ballone mit
5 besonders gleitfähigem, ggf. mit biokompatiblen Gleitmedien benetztem
Werkzeug durchgeführt wird.
27. Verfahren nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass mit einem Ballonkatheter verbundene Stents vor oder nach einem
Beschichtungsvorgang montiert werden.
28. Verfahren nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass die fertig beschichtete Vorrichtung mittels Ethylenoxid sterilisiert
wird.
29. Verwendung der gemäß den Ansprüchen 1 bis 28 ausgebildeten und
hergestellten medizinischen Vorrichtungen zur Behandlung von
20 Gefäßerkrankungen oder Durchblutungsstörungen.
30. Verwendung der gemäß den Ansprüchen 1 bis 28 ausgebildeten und
hergestellten medizinischen Vorrichtungen zur Schaffung von offenen
Passagen im Körper.

1 / 1

Figur:



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/028610 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 29/16**,
31/16

GM BH [DE/DE]; Argelsrieder Feld 8, 82234 Oberpfaf-
fenhofen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010480

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. September 2003 (19.09.2003)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SPECK, Ulrich**
[DE/DE]; Fürstendamm 20, 13465 Berlin (DE).
SCHELLER, Bruno [DE/DE]; Nauwieserstrasse 39,
66111 Saarbrücken (DE). **SCHEURER, Hartmut, P.**
[DE/DE]; Gabriel-von-Seidl-Strasse 47b, 82031 Grünwald
(DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 44 847.7 20. September 2002 (20.09.2002) DE

(74) Anwälte: **HOFSTETTER, Alfons** usw.; Balanstrasse 57,
81541 München (DE).

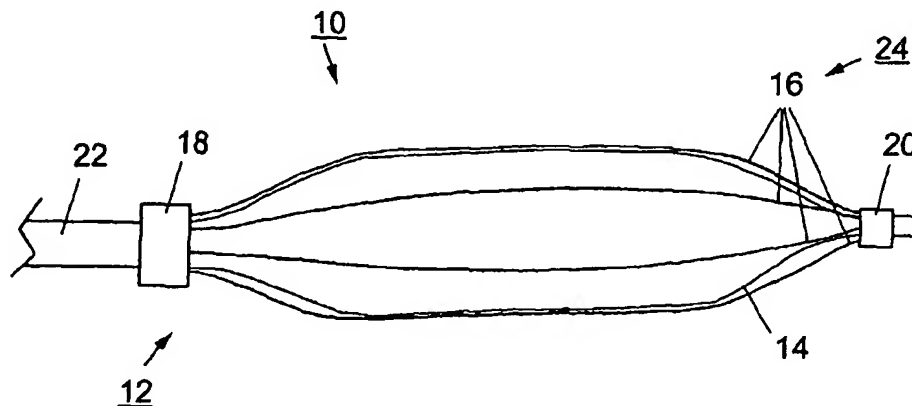
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAVARIA MEDIZIN TECHNOLOGIE**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEDICAL DEVICE FOR DISPENSING MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE VORRICHTUNG ZUR ARZNEIMITTELABGABE



(57) Abstract: The invention relates to a medical device for dispensing medicaments for selective treatment of specific diseased tissue sections or organ parts. According to the invention, lipophilic substantially water-insoluble medicaments binding to various tissue components with immediate release of active substances upon contact with the tissue adhere to the surface of devices which at least temporarily enter into contact with the diseased tissue under pressure, and at least one balloon catheter (14) is provided as an active substance carrier. The balloon catheter (14) comprises at least one device (24) for slitting stenoses at least in the region of the diseased tissue section or organ parts, said device protruding from or being arranged on the surface of the balloon (24). The invention also relates to a method for the production of a medical device for dispensing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine medizinische Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe für die selektive Therapie bestimmter erkrankter Gewebeabschnitte oder Organteile, wobei an der Oberfläche von zumindest kurzzeitig das erkrankte Gewebe unter Druck kontaktierenden Vorrichtungen lipophile, weitgehend wasserunlöslichen, an beliebige Gewebebestandteile bindende Arzneistoffe mit nach Gewebekontakt sofortiger Wirkstofffreigabe haften und als Wirkstoffträger mindestens

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/028610 A3



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

3. Juni 2004

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

ein Ballonkatheter (12) vorgesehen ist, wobei der Ballonkatheter (12) mindestens eine aus mindestens einem Ballon (14) herausragende oder auf der Oberfläche des Ballons (14) aufsitzende Vorrichtung (24) zur Schlitzung von Stenosen zumindest im Bereich der erkrankten Gewebsabschnitte oder Organteile aufweist. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der medizinischen Vorrichtung zur Arzneimittelabgabe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat
 Application No
 PCT/EP 03/10480

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61L29/16 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61M A61F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 792 158 A (LARY BANNING GRAY) 11 August 1998 (1998-08-11) column 1, line 11-18,35,36 column 2, line 59-67 column 3, line 14-27,61-67 column 4, line 41-43 column 5, line 4-8,50-53 column 6, line 5-10,24-27 -----	1-12, 14-28
Y	US 5 370 614 A (AMUNDSON RODNEY R ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06) column 1, line 63 -column 2, line 17,58-68 column 3, line 38-52 column 4, line 22-30,45-57 claims ----- -/--	1-12, 14-28

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2004

Date of mailing of the international search report

11/03/2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio plication No

PCT/EP 03/10480

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 320 634 A (BARATH PETER ET AL) 14 June 1994 (1994-06-14) column 1, line 62-68 column 4, line 17-34 claims ---	1,2,4, 6-11
A	US 5 571 086 A (KAPLAN AARON V ET AL) 5 November 1996 (1996-11-05) column 1, line 61-65 column 4, line 28-41, 64-67 column 6, line 36 column 7, line 5-14 claims ---	1,2,4, 6-11
A	US 5 626 562 A (CASTRO ANTHONY J) 6 May 1997 (1997-05-06) column 1, line 36, 45-56 column 2, line 42-54, 56-67 column 4, line 2-5, 14-41 ---	1,2,4-6, 8-11, 14, 15
A	US 6 306 151 B1 (LARY BANNING G) 23 October 2001 (2001-10-23) column 2, line 55-64 column 4, line 66, 67 column 6, line 60-65 column 7, line 6-17 ---	1-3, 9-11
A	EP 0 829 238 A (INTERVENTIONAL TECHNOLOGIES) 18 March 1998 (1998-03-18) column 3, line 10-44 ---	1,6
A	DE 42 25 553 C (RUDOLF MICHAEL DR) 11 May 1994 (1994-05-11) column 2, line 48-52 claims ---	22-28
A	WO 00 44414 A (FAN YOU LING ; UNION CARBIDE CHEM PLASTIC (US)) 3 August 2000 (2000-08-03) page 3, paragraph 2 page 7, paragraph 2 page 13 page 14, paragraph 3 ---	22-28
A	US 2002/123505 A1 (BURKE SANDRA E ET AL) 5 September 2002 (2002-09-05) paragraph '0063! paragraph '0070! paragraph '0072! ---	22-28
A	WO 92 11890 A (MEDTRONIC INC) 23 July 1992 (1992-07-23) cited in the application claims ---	22-28

	---/---	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati plication No
PCT/EP 03/10480

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 45744 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC ;WANG LIXIAO (US); STANSLASKI JOEL (US); Y) 10 August 2000 (2000-08-10) claims ---	22-28
A	WO 92 15282 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 17 September 1992 (1992-09-17) page 3, paragraphs 2,3,5 page 4, paragraphs 2,3 page 5, paragraph 1 -----	22-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/10480

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29, 30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 1

Although claims 29 and 30 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the device designed and produced according to claims 1 to 28.

Continuation of Box I, 1

Claims 29 and 30

PCT Rule 39.1(iv) – Method for treatment of the human or animal body by surgery.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/EP 03/10480

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5792158	A	11-08-1998	US 5697944 A	16-12-1997
US 5370614	A	06-12-1994	US 5324261 A	28-06-1994
			US 5102402 A	07-04-1992
			CA 2077539 A1	05-07-1992
			DE 69119753 D1	27-06-1996
			DE 69119753 T2	23-01-1997
			EP 0519063 A1	23-12-1992
			IE 920018 A1	15-07-1992
			JP 5505132 T	05-08-1993
			JP 3327470 B2	24-09-2002
			WO 9211890 A1	23-07-1992
			US 5893840 A	13-04-1999
US 5320634	A	14-06-1994	US 5196024 A	23-03-1993
			AU 2631392 A	21-10-1993
			CA 2080866 A1	18-10-1993
			DE 69219878 D1	26-06-1997
			DE 69219878 T2	16-10-1997
			EP 0565796 A1	20-10-1993
			ES 2103898 T3	01-10-1997
			JP 2591573 B2	19-03-1997
			JP 5293176 A	09-11-1993
			US 5616149 A	01-04-1997
US 5571086	A	05-11-1996	US 5336178 A	09-08-1994
			AU 2238895 A	23-10-1995
			CA 2186870 A1	12-10-1995
			EP 0754074 A1	22-01-1997
			JP 10507649 T	28-07-1998
			WO 9526777 A1	12-10-1995
			US 5634901 A	03-06-1997
			US 5855563 A	05-01-1999
			US 5876374 A	02-03-1999
			AU 674174 B2	12-12-1996
			AU 5282893 A	24-05-1994
			CA 2146857 A1	11-05-1994
			EP 0666765 A1	16-08-1995
			JP 8502679 T	26-03-1996
			WO 9409845 A1	11-05-1994
			US 5609574 A	11-03-1997
			US 5713860 A	03-02-1998
US 5626562	A	06-05-1997	US 5865794 A	02-02-1999
US 6306151	B1	23-10-2001	NONE	
EP 0829238	A	18-03-1998	AU 720376 B2	01-06-2000
			AU 3753597 A	19-03-1998
			BR 9704682 A	28-12-1999
			CA 2209366 A1	13-03-1998
			DE 69703077 D1	19-10-2000
			DE 69703077 T2	03-05-2001
			EP 0829238 A1	18-03-1998
			JP 10094543 A	14-04-1998
			US 6258108 B1	10-07-2001
DE 4225553	C	11-05-1994	DE 4225553 C1	11-05-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatic

Application No

PCT/EP 03/10480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044414 A	03-08-2000	AU 2737300 A	18-08-2000
		BR 0009139 A	27-11-2001
		CA 2368196 A1	03-08-2000
		EP 1148898 A1	31-10-2001
		JP 2002535090 T	22-10-2002
		WO 0044414 A1	03-08-2000
US 2002123505 A1	05-09-2002	US 6329386 B1	11-12-2001
		US 6015815 A	18-01-2000
		WO 03022807 A2	20-03-2003
		WO 03022324 A1	20-03-2003
		US 2003129215 A1	10-07-2003
WO 9211890 A	23-07-1992	US 5102402 A	07-04-1992
		CA 2077539 A1	05-07-1992
		DE 69119753 D1	27-06-1996
		DE 69119753 T2	23-01-1997
		EP 0519063 A1	23-12-1992
		IE 920018 A1	15-07-1992
		JP 5505132 T	05-08-1993
		JP 3327470 B2	24-09-2002
		WO 9211890 A1	23-07-1992
		US 5370614 A	06-12-1994
		US 5893840 A	13-04-1999
		US 5324261 A	28-06-1994
WO 0045744 A	10-08-2000	US 6419692 B1	16-07-2002
		AU 2724800 A	25-08-2000
		EP 1150622 A1	07-11-2001
		JP 2002536058 T	29-10-2002
		WO 0045744 A1	10-08-2000
		US 2002151844 A1	17-10-2002
WO 9215282 A	17-09-1992	US 5171217 A	15-12-1992
		AT 181825 T	15-07-1999
		AU 652625 B2	01-09-1994
		AU 1575292 A	06-10-1992
		CA 2105079 A1	29-08-1992
		DE 69229566 D1	12-08-1999
		DE 69229566 T2	02-03-2000
		EP 0724429 A1	07-08-1996
		ES 2137947 T3	01-01-2000
		JP 6505661 T	30-06-1994
		WO 9215282 A2	17-09-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen
PCT/EP 03/10480

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L29/16 A61L31/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L A61M A61F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 792 158 A (LARY BANNING GRAY) 11. August 1998 (1998-08-11) Spalte 1, Zeile 11-18,35,36 Spalte 2, Zeile 59-67 Spalte 3, Zeile 14-27,61-67 Spalte 4, Zeile 41-43 Spalte 5, Zeile 4-8,50-53 Spalte 6, Zeile 5-10,24-27 ---	1-12, 14-28
Y	US 5 370 614 A (AMUNDSON RODNEY R ET AL) 6. Dezember 1994 (1994-12-06) Spalte 1, Zeile 63 -Spalte 2, Zeile 17,58-68 Spalte 3, Zeile 38-52 Spalte 4, Zeile 22-30,45-57 Ansprüche --- -/--	1-12, 14-28

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat

.ktenzeichen

PCT/EP 03/10480

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 320 634 A (BARATH PETER ET AL) 14. Juni 1994 (1994-06-14) Spalte 1, Zeile 62-68 Spalte 4, Zeile 17-34 Ansprüche ---	1,2,4, 6-11
A	US 5 571 086 A (KAPLAN AARON V ET AL) 5. November 1996 (1996-11-05) Spalte 1, Zeile 61-65 Spalte 4, Zeile 28-41,64-67 Spalte 6, Zeile 36 Spalte 7, Zeile 5-14 Ansprüche ---	1,2,4, 6-11
A	US 5 626 562 A (CASTRO ANTHONY J) 6. Mai 1997 (1997-05-06) Spalte 1, Zeile 36,45-56 Spalte 2, Zeile 42-54,56-67 Spalte 4, Zeile 2-5,14-41 ---	1,2,4-6, 8-11,14, 15
A	US 6 306 151 B1 (LARY BANNING G) 23. Oktober 2001 (2001-10-23) Spalte 2, Zeile 55-64 Spalte 4, Zeile 66,67 Spalte 6, Zeile 60-65 Spalte 7, Zeile 6-17 ---	1-3,9-11
A	EP 0 829 238 A (INTERVENTIONAL TECHNOLOGIES) 18. März 1998 (1998-03-18) Spalte 3, Zeile 10-44 ---	1,6
A	DE 42 25 553 C (RUDOLF MICHAEL DR) 11. Mai 1994 (1994-05-11) Spalte 2, Zeile 48-52 Ansprüche ---	22-28
A	WO 00 44414 A (FAN YOU LING ;UNION CARBIDE CHEM PLASTIC (US)) 3. August 2000 (2000-08-03) Seite 3, Absatz 2 Seite 7, Absatz 2 Seite 13 Seite 14, Absatz 3 ---	22-28
A	US 2002/123505 A1 (BURKE SANDRA E ET AL) 5. September 2002 (2002-09-05) Absatz '0063! Absatz '0070! Absatz '0072! ---	22-28
A	WO 92 11890 A (MEDTRONIC INC) 23. Juli 1992 (1992-07-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	22-28
	---	---

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interne

Aktenzeichen

PCT/EP 03/10480

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 00 45744 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC ;WANG LIXIAO (US); STANSLASKI JOEL (US); Y) 10. August 2000 (2000-08-10) Ansprüche -----	22-28
A	WO 92 15282 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION) 17. September 1992 (1992-09-17) Seite 3, Absätze 2,3,5 Seite 4, Absätze 2,3 Seite 5, Absatz 1 -----	22-28

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 29,30 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der ausgebildeten und hergestellten Vorrichtung gemäss Ansprüchen 1-28.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 29,30

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/10480

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 29, 30
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatio

nkennzeichen

PCT/EP 03/10480

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5792158	A	11-08-1998	US 5697944 A	16-12-1997
US 5370614	A	06-12-1994	US 5324261 A	28-06-1994
			US 5102402 A	07-04-1992
			CA 2077539 A1	05-07-1992
			DE 69119753 D1	27-06-1996
			DE 69119753 T2	23-01-1997
			EP 0519063 A1	23-12-1992
			IE 920018 A1	15-07-1992
			JP 5505132 T	05-08-1993
			JP 3327470 B2	24-09-2002
			WO 9211890 A1	23-07-1992
			US 5893840 A	13-04-1999
US 5320634	A	14-06-1994	US 5196024 A	23-03-1993
			AU 2631392 A	21-10-1993
			CA 2080866 A1	18-10-1993
			DE 69219878 D1	26-06-1997
			DE 69219878 T2	16-10-1997
			EP 0565796 A1	20-10-1993
			ES 2103898 T3	01-10-1997
			JP 2591573 B2	19-03-1997
			JP 5293176 A	09-11-1993
			US 5616149 A	01-04-1997
US 5571086	A	05-11-1996	US 5336178 A	09-08-1994
			AU 2238895 A	23-10-1995
			CA 2186870 A1	12-10-1995
			EP 0754074 A1	22-01-1997
			JP 10507649 T	28-07-1998
			WO 9526777 A1	12-10-1995
			US 5634901 A	03-06-1997
			US 5855563 A	05-01-1999
			US 5876374 A	02-03-1999
			AU 674174 B2	12-12-1996
			AU 5282893 A	24-05-1994
			CA 2146857 A1	11-05-1994
			EP 0666765 A1	16-08-1995
			JP 8502679 T	26-03-1996
			WO 9409845 A1	11-05-1994
			US 5609574 A	11-03-1997
			US 5713860 A	03-02-1998
US 5626562	A	06-05-1997	US 5865794 A	02-02-1999
US 6306151	B1	23-10-2001	KEINE	
EP 0829238	A	18-03-1998	AU 720376 B2	01-06-2000
			AU 3753597 A	19-03-1998
			BR 9704682 A	28-12-1999
			CA 2209366 A1	13-03-1998
			DE 69703077 D1	19-10-2000
			DE 69703077 T2	03-05-2001
			EP 0829238 A1	18-03-1998
			JP 10094543 A	14-04-1998
			US 6258108 B1	10-07-2001
DE 4225553	C	11-05-1994	DE 4225553 C1	11-05-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler

denkzeichen

PCT/EP 03/10480

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044414 A	03-08-2000	AU 2737300 A BR 0009139 A CA 2368196 A1 EP 1148898 A1 JP 2002535090 T WO 0044414 A1	18-08-2000 27-11-2001 03-08-2000 31-10-2001 22-10-2002 03-08-2000
US 2002123505 A1	05-09-2002	US 6329386 B1 US 6015815 A WO 03022807 A2 WO 03022324 A1 US 2003129215 A1	11-12-2001 18-01-2000 20-03-2003 20-03-2003 10-07-2003
WO 9211890 A	23-07-1992	US 5102402 A CA 2077539 A1 DE 69119753 D1 DE 69119753 T2 EP 0519063 A1 IE 920018 A1 JP 5505132 T JP 3327470 B2 WO 9211890 A1 US 5370614 A US 5893840 A US 5324261 A	07-04-1992 05-07-1992 27-06-1996 23-01-1997 23-12-1992 15-07-1992 05-08-1993 24-09-2002 23-07-1992 06-12-1994 13-04-1999 28-06-1994
WO 0045744 A	10-08-2000	US 6419692 B1 AU 2724800 A EP 1150622 A1 JP 2002536058 T WO 0045744 A1 US 2002151844 A1	16-07-2002 25-08-2000 07-11-2001 29-10-2002 10-08-2000 17-10-2002
WO 9215282 A	17-09-1992	US 5171217 A AT 181825 T AU 652625 B2 AU 1575292 A CA 2105079 A1 DE 69229566 D1 DE 69229566 T2 EP 0724429 A1 ES 2137947 T3 JP 6505661 T WO 9215282 A2	15-12-1992 15-07-1999 01-09-1994 06-10-1992 29-08-1992 12-08-1999 02-03-2000 07-08-1996 01-01-2000 30-06-1994 17-09-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.